UNIVERSITÉ DE PARIS V
FACULTÉ DE MÉDECINE COCHIN PORT-ROYAL

41

Année 1973 N°

THESE

Pour le

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

par

MONIQUE LEVY-KLOTZ ÉPOUSE KAHN
Née le 25 Juillet 1941 à 92 - BOULOGNE

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 1973

ACTION DU PROPRANOLOL SUR LE REFLEXOGRAMME ACHILLEEN DANS LES DYSTHYROIDIES (ETUDE STATISTIQUE DES RESULTATS).

Président : Monsieur H. BRICAIRE, Professeur.

UNIVERSITÉ DE PARIS V
FACULTÉ DE MÉDECINE COCHIN PORT-ROYAL

Année 1973 N°

THESE

Pour le

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

par

MONIQUE LEVY-KLOTZ ÉPOUSE KAHN
Née le 25 Juillet 1941 à 92 - BOULOGNE

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 1973

ACTION DU PROPRANOLOL SUR LE REFLEXOGRAMME ACHILLEEN DANS LES DYSTHYROIDIES (ETUDE STATISTIQUE DES RESULTATS).

Président : Monsieur H. BRICAIRE, Professeur.

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A mon mari Jean

Docteur en médecine
Cardiologue
Ancien Externe des Hôpitaux de Paris

A mes filles Annie et Laurence

A mes parents

A ma famille

A notre Maître et Président de Thèse

Monsieur le Professeur Henri BRICAIRE

Professeur à la Faculté de Médecine de Paris
Médecin de Cochin
Officier de la Légion d'Honneur

qui nous a fait l'honneur de présider cette thèse.

Qu'il trouve ici l'expression de notre profond respect, de notre admiration et de nos remerciements.

A notre Maître et Président de Thèse

Monsieur le Professeur Henri BRICAIRE

Professeur à la Faculté de Médecine de Paris
Médecin de Cochin
Officier de la Légion d'Honneur

qui nous a fait l'honneur de présider
cette thèse.

Qu'il trouve ici l'expression de notre
profond respect, de notre admiration et
de nos remerciements.

A Monsieur le Professeur Agrégé Jean-Pierre LUTON

Médecin des Hôpitaux

qui nous a inspiré le sujet de cette thèse et guidé dans sa réalisation. Qu'il soit assuré de notre respectueux attachement.

A Monsieur le Professeur Agrégé Jean-Pierre LUTON

Médecin des Hôpitaux

qui nous a inspiré le sujet de cette
thèse et guidé dans sa réalisation.
Qu'il soit assuré de notre respectueux
attachement.

A Monsieur Pierre DUCIMETIERE

Chargé de Recherche à l'I.N.S.E.R.M.

qui nous a guidé pour l'exploitation statistique des résultats.
Qu'il trouve ici l'expression de nos remerciements.

A Monsieur Jean JOLY

Médecin Assistant de Cochin

dont les conseils nous ont aidé dans la réalisation de cette thèse.

Qu'il soit assuré de notre reconnaissance.

A nos Maîtres

Monsieur le Professeur GILBERT-DREYFUS

Professeur de Clinique Endocrinologique
Médecin de Pitié
Grand Officier de la Légion d'Honneur

qui nous a enseigné l'endocrinologie

Monsieur le Professeur Henri BOUR

Professeur de Clinique des Maladies de la Nutrition
Médecin de l'Hôtel-Dieu
Officier de la Légion d'Honneur

Monsieur le Professeur Maurice DEROT

Professeur de Clinique Métabolique
Médecin de l'Hôtel-Dieu
Officier de la Légion d'Honneur

qui nous ont enseigné les maladies
de la nutrition

A nos Maîtres d'Externat :

Monsieur le Professeur R. WORMS

Monsieur le Professeur S. de SEZE

Madame le Docteur G. GARCIA-CALDERON

Monsieur le Docteur A. DUFOUR

Monsieur le Docteur J. ECOIFFIER

Monsieur le Professeur M. BARIETY (in memoriam)

Monsieur le Professeur E. AZERAD

Monsieur le Professeur P. RAMBERT

Monsieur le Professeur H. BRICAIRE

A nos Maîtres :

Monsieur le Professeur L. JUSTIN-BESANCON

Monsieur le Professeur M. KAPLAN

Monsieur le Professeur P. MOLLARET

Monsieur le Professeur G. LAURENCE

Monsieur le Professeur F. FLABEAU

Monsieur le Professeur P. SOULIE (in memoriam)

Monsieur le Professeur F.P. MERKLEN

Monsieur le Docteur M.P. TORRE

Monsieur le Professeur E. BERNARD

Monsieur le Professeur R. GARCIN

A nos autres Maîtres

Messieurs les Professeurs Agrégés

G. SCHAISON

G. TCHOBROUTSKY

R. ASSAN

INTRODUCTION

Depuis que la participation du système sympathique a été démontrée dans les manifestations des dysthyroïdies, la thérapeutique s'est enrichie de drogues ayant une action sur les troubles sympathicotoniques. Les anomalies du rythme cardiaque et la neurotonie ont bénéficié plus particulièrement de l'utilisation de ces médicaments.

Successivement furent employés la Réserpine, la Guanéthidine et plus récemment les dérivés du propranolol agissant électivement sur les bêta-récepteurs du sympathique. Ces derniers sont de plus en plus utilisés actuellement comme traitement des manifestations cardio-vasculaires durant la période d'exploration de la fonction thyroïdienne.

Comme le réflexogramme achilléen représente un des éléments importants du diagnostic et de la surveillance des dysthyroïdies, il nous a semblé intéressant d'étudier si l'administration de thérapeutique bêta-bloquante pouvait, à elle seule et en l'absence de tout traitement spécifique associé, entraîner des modifications du réflexogramme achilléen. Dans cette étude des doses variables de propranolol ont été données à 54 sujets, répartis en un groupe témoin et quatre groupes d'affections thyroïdiennes, n'ayant reçu ni produit iodé ni traitement spécifique.

HISTORIQUE

C'est en I885 que KOEBEN attribue certains signes de la maladie de Basedow au système nerveux sympathique. ORD en I884, puis ERB quelques années plus tard, notent le ralentissement des réflexes dans l'hypothyroïdie. L'enregistrement graphique du réflexogramme achilléen est effectué pour la première fois par CHANEY en I924 et cette méthode est appliquée ensuite par MUSSIO-FOURNIER à des sujets basedowiens. Mais il faudra attendre l'année I948 pour que ce procédé diagnostique soit utilisé de façon systématique au cours de tous les dysfonctionnements thyroïdiens par LAMBERT. Dès lors cette méthode d'exploration fait l'objet de nombreux travaux : LAWSON I958, GILSON I959, SHERMAN, SIMPSON, MANN I963. L'emploi du réflexogramme achilléen est introduit en France par DE GENNES, BRICAIRE, BAILLET et DESCAMPS en I960.

Parallèlement se développe la connaissance de la physiologie du système nerveux sympathique. AHLQUIST en I948, postule l'existence de récepteurs alpha, électivement stimulés par la noradrénaline et de récepteurs bêta stimulés par l'isopropyl-noradrénaline. En I956 BREWSTER indique que les perturbations métaboliques et hémodynamiques observées dans la thyrotoxicose sont dues à l'effet des catécholamines potentialisées par l'hormone thyroïdienne.

A partir de ces théories, les recherches pharmacologiques et thérapeutiques s'orientent vers des drogues ayant une action spécifique sur les récepteurs du système sympathique ou ses médiateurs. Ainsi furent successivement utilisées la Réserpine mais elle a l'inconvénient d'avoir une action centrale dépressive ; puis la Guanéthidine, responsable parfois d'hypotension orthostatique.

Les dérivés ayant une action élective sur les récepteurs bêta font leur apparition en I958 avec le D.C.I. (dichloro-isoprotérénol) puis le pronethalol en I962 ; mais c'est en I964 que fut synthétisé le propranolol, produit le plus utilisé actuellement. De nombreux travaux ont été consacrés à l'action du propranolol sur la tachycardie et les troubles neurotoniques (TURNER, I965 ; HOWITT, I966 ; ROBILLAUD, I967 ; LINQUETTE, I968) puis des essais en double aveugle ont été entrepris par SHANKS en I969 pour juger des modifications de l'ensemble des manifes-

tations d'origine sympathicomimétiques. L'absence de perturbations du métabolisme basal, du taux de l'iode total (SHANKS), de la fixation de l'iode I3I (ROBILLAUD), du taux de thyroxine (WILLIAMS), sous traitement par le propranolol ont été ensuite mis en évidence. Par contre les travaux concernant l'action du propranolol sur le réflexogramme achilléen sont peu nombreux et s'appliquent à des sujets indemnes de troubles thyroïdiens (WAAL-MANNING, I968) ou exclusivement à des sujets hyperthyroïdiens et à des sujets anxieux (MARSDEN, I968). Nous n'avons pas connaissance d'études comparatives de l'action du propranolol chez des sujets présentant les divers aspects de la pathologie thyroïdienne confrontés avec un groupe de sujets témoins.

METHODES D'ETUDE

Ce travail a été effectué à partir de 54 sujets, I5 hommes et 39 femmes, dont l'âge s'échelonne entre I9 ans et 68 ans, admis à l'hôpital Cochin (service d'Endocrinologie du Professeur H. BRICAIRE).

Les critères de sélection comprennent pour tous les sujets, l'absence d'obésité, d'hypertension artérielle, de diabète, d'insuffisance cardiaque, rénale ou hépatique, d'antécédents de bronchopneumopathie chronique.

Les paramètres utilisés pour l'élimination sont : un poids dépassant de plus de I0% du poids théorique déterminé par la formule de Lorentz, une tension artérielle supérieure à I6 pour la maxima et à 9 pour la minima, une glycémie à jeun supérieure à I.20 g/l, un taux d'azotémie supérieur à 0.40 g/l.

Les traitements par des médicaments hypotenseurs, diurétiques, antidiabètiques et les médications comportant de l'iode, des sulfamides, des hydantoïnes ou de la résorcine ont également constitué des facteurs d'élimination. Il en est de même de tout traitement à visée thyroïdienne.

Les sujets étudiés se répartissent de la façon suivante :

- groupe I : I7 témoins
- groupe II : I0 goitres euthyroïdiens
- groupe III : I3 hyperthyroïdies
- groupe IV : 6 hypothyroïdies
- groupe V : 3 hyperthyroïdies guéries
  3 cancers thyroïdiens
  2 exophtalmies prébasedowiennes

- CHOIX DES SUJETS -

Le groupe I est représenté par 8 hommes et 9 femmes, hospitalisés pour des affections diverses non thyroïdiennes ; en effet ils n'ont aucun symptôme subjectif de dysthyroïdie, le corps thyroïde est normal à la palpation, le coeur est normal à l'auscultation et à l'électrocardiogramme, le taux de cholestérol est inférieur à 2.60 g/l.

Le groupe II comprend 2 hommes et 8 femmes porteurs de goitre euthyroïdien. Ils n'ont aucun signe neurotonique, pas de manifestations cardio-vasculaires et leur poids est stable. Les examens complémentaires ont confirmé une sécrétion thyroïdienne normale : l'iode I27 total (fixé aux protéines) est compris entre 3.5 et 9 microgrammes pour I00 ml de plasma ; l'iode hormonal est compris entre 4.5 et 7 microgrammes pour I00 ml de plasma ; la fixation thyroïdienne de l'iode I3I varie entre I6 et 45% à la 6ème heure ; la scintigraphie indique une captation homogène de l'iode radioactif.
Aucun des patients n'a reçu d'antithyroïdiens de synthèse ou de produit iodé dans les antécédents.

Le groupe III comprend I3 femmes qui présentent les stigmates habituels de l'hyperthyroïdie : thermophobie, amaigrissement, soif, tachycardie sinusale, troubles neurotoniques ; en outre dans 9 cas existe une rétraction de la paupière supérieure et dans 4 cas une exophtalmie simple ; le corps thyroïde est augmenté de volume et pulsatile chez 9 patientes et un nodule vasculaire est trouvé dans 2 cas.
Les examens complémentaires confirment le diagnostic d'hyperthyroïdie : iode total compris entre 8 et 36 microgrammes pour I00 ml de plasma ; iode hormonal compris entre 6 et I6.5 microgrammes pour I00 ml de plasma ; fixation de l'iode radioactif de 48% à 9I% à la 6ème heure ; la scintigraphie a précisé 2 adénomes toxiques.

Le groupe IV est constitué de 3 hommes et de 3 femmes atteints d'insuffisance thyroïdienne. Ils ont les manifestations cutanéo-muqueuses, l'altération de la voix et la bradycardie avec assourdissement des bruits du coeur.
Les examens complémentaires confirment le diagnostic d'hypothyroïdie : iode total inférieur à 6 microgrammes pour I00 ml de plasma ; iode hormonal inférieur à 3.5 microgrammes pour I00 ml de plasma ; fixation de l'iode I3I inférieure à I4% à la 6ème heure.

Le groupe V comprend 2 hommes et 6 femmes dont la pathologie est représentée par : 3 patientes traitées par l'iode radioactif pour hyperthyroïdie, actuellement euthyroïdiennes,

3 cancers thyroïdiens traités par exérèse,

2 exophtalmies prébasedowiennes.

- PARAMETRES ETUDIES -

Les mesures qui ont été effectuées associent le réflexogramme achilléen, la tension artérielle et la fréquence cardiaque, d'une part avant l'absorption de propranolol, d'autre part pendant les heures qui ont suivi la prise du produit.

Le réflexogramme achilléen

a été enregistré avec le photomographe BURDICK F M-I suivant la méthode décrite par GILSON en I959 : le sujet est agenouillé sur un siège rigide et le tracé n'est enregistré qu'après le délai nécessaire au relâchement complet du patient. L'ombre du déplacement du profil plantaire obtenu par percussion du tendon d'Achille excite la cellule photoélectrique et la variation de potentiel ainsi induite est, après amplification, transformée en enregistrement graphique sur un électrocardiographe MINGOGRAPH I2 B. Le déroulement du papier est à la vitesse constante de 25 mm/seconde.

Nous avons nous-même effectué la totalité des enregistrements dans le but d'appliquer une technique aussi constante qu'il est possible.

Il n'a été tenu compte que des courbes d'amplitude supérieure à 40 mms. La figure I représente un type de tracé enregistré.Le paramètre mesuré en millisecondes est le délai d'apparition de la demi-relaxation DX ; à partir du sommet A de la courbe est abaissée une droite perpendiculaire à la ligne de base ; la droite parallèle à la ligne de base menée du milieu de cette perpendiculaire, coupe la portion descendante de la courbe en un point B à partir duquel on abaisse une deuxième perpendiculaire à la ligne de base qui la coupe au point X. L'intervalle entre le début du premier accident de la courbe (D) et le point (X) représente le délai de demi-relaxation.

La valeur retenue est la moyenne de I0 valeurs obtenues chez un même sujet.

La tension artérielle et la fréquence cardiaque

entendue à l'auscultation du coeur, ont également été enregistrées.

Les mesures de tous les paramètres ont été effectuées 48 heures, 24 heures puis peu avant la prise du produit et enfin une heure après chaque prise de propranolol.

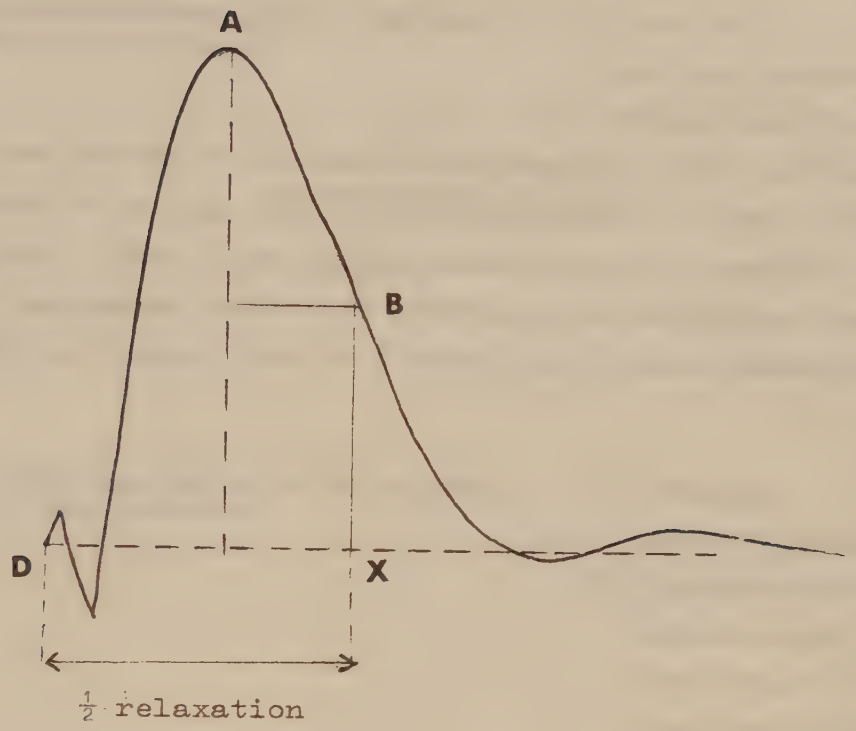


Fig. I - Réflexogramme achilléen : détermination du temps de demi-relaxation (millisecondes).

- ABSORPTION DU PROPRANOLOL -

Le produit a été donné à tous les sujets sous la forme de comprimés dosés à 40 mg de propranolol (Avlocardyl*).

Une première série de 4 sujets : - 2 témoins,
- I goitre euthyroïdien,
- I hyperthyroïdie,

a reçu une dose unique de 20 mg de propranolol (un demi comprimé d'Avlocardyl*) pris à 9 heures, soit une heure après le petit déjeuner.
Chez ces sujets l'étude des divers paramètres n'a pas été poursuivie au-delà de 3 heures en raison de l'absence de modifications significatives de ceux-ci, recueillis de ½ heure en ½ heure après la prise du produit.

Une deuxième série de 54 sujets : - I7 témoins,
- I0 goitres simples,
- I3 hyperthyroïdies,
- 6 hypothyroïdies,
- 3 hyperthyroïdies guéries,
- 3 cancers thyroïdiens,
- 2 exophtalmies prébasedowiennes,

a reçu une dose unique de 40 mg de propranolol, soit un comprimé d'Avlocardyl* pris à 9 heures.
Chez ces sujets l'étude des divers paramètres a été faite une heure, deux heures, trois heures et vingt-quatre heures après la prise du produit (soit à I0, I2 heures et à 9 heures le lendemain matin).

Une troisième série de 24 sujets : - 7 témoins,
- 4 goitres simples,
- 7 hyperthyroïdies,
- 2 hypothyroïdies,
- I hyperthyroïdie guérie,
- 2 cancers thyroïdiens,
- I exophtalmie,

a reçu des doses cumulées de propranolol soit 400 mg, à raison de trois comprimés à 40 mg par jour pendant quatre jours, répartis de la façon

suivante :

- le premier jour : 3 comprimés pris à 9 heures, I2 heures et I6 heures (épreuve complémentaire à la précédente).
- le deuxième jour : 3 comprimés pris à 9 heures, I2 heures et I6 heures.
- le troisième jour : 3 comprimés pris à 9 heures, I2 heures et I6 heures.
- le quatrième jour : I comprimé pris à 9 heures.

Chez tous ces sujets les divers paramètres ont été enregistrés chaque jour, une heure après la première prise du produit.

Une quatrième série de 5 sujets : - 2 témoins,
- 2 goitres euthyroïdiens,
- I exophtalmie prébasedowienne,

a reçu des doses cumulées de propranolol soit 400 mg, à raison de 4 fois un demi comprimé d'Avlocardyl* par jour pendant cinq jours, distribué chaque jour à 8 heures, I2 heures, I6 heures et 20 heures.

R E S U L T A T S

L'Avlocardyl* a été dans l'ensemble bien toléré par tous les sujets ; toutefois chez une femme hypothyroïdienne dont la pression artérielle maxima initiale était à 9, deux heures après avoir absorbé 40 mg de propranolol cette pression maxima est tombée à 6.5 sans qu'aient été observées de manifestations subjectives ; chez un autre sujet hypothyroïdien dont la fréquence cardiaque de base était de 58 pulsations/minute, la fréquence est tombée à 40 pulsations/minute trois heures après l'absorption d'un comprimé d'Avlocardyl*.

Le tableau I représente la totalité des valeurs trouvées chez les 54 sujets répartis en 5 groupes comprenant le groupe témoins et les 4 groupes distribués selon leur affection thyroïdienne, après la dose unique de 40 mg de propranolol.

On peut observer que le groupe des sujets classés hyperthyroïdiens comporte exclusivement des femmes, ce qui confirme la notion connue depuis longtemps de l'incidence du sexe dans cette pathologie.

La moyenne des valeurs de base des 20 réflexogrammes enregistrés pour chaque sujet du groupe témoin est pratiquement toujours comprise entre les valeurs habituellement considérées comme normales (250 à 330 millisecondes). Ces valeurs sont identiques pour les patients porteurs de goitres dont le caractère euthyroïdien a été confirmé dans la totalité des cas par les autres tests d'exploration thyroïdienne.

Dans le groupe des hyperthyroïdies 3 sujets sur I3 ont une valeur moyenne de réflexogramme supérieure à 240 millisecondes.

Chez les sujets hypothyroïdiens tous les réflexogrammes sont supérieurs à 360 millisecondes.

La fréquence cardiaque de base des sujets hyperthyroïdiens est nettement supérieure à celle du groupe des sujets témoins. Il existe une relation significative entre les valeurs de base du réflexogramme achilléen et de la fréquence cardiaque chez les hyperthyroïdiens ($r = -0.66$) : plus le réflexogramme est court, plus le rythme est rapide.

Chez les sujets hypothyroïdiens, la fréquence cardiaque est voisine de celle des témoins.

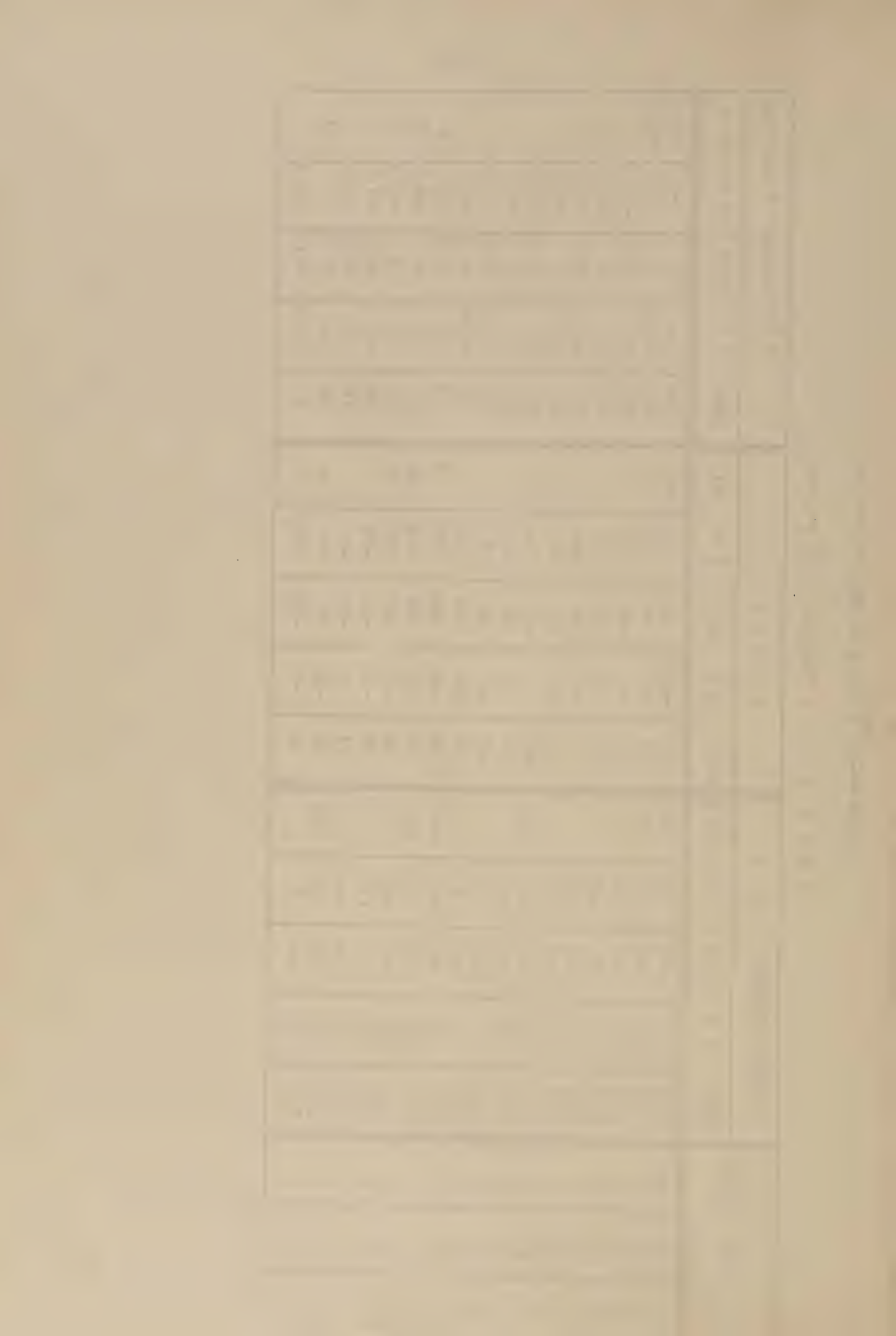
Par contre il semble que le niveau de la tension artérielle maxima de base est assez semblable dans tous les groupes de sujets.

T A B L E A U I

AVLOC ARDYL*: dose unique de 40 mg

G R O U P E I : Témoins (I7 sujets)

N°	AGE	SEXE	REFLEXOGRAMME (ms.)					P O U L S					T A Maxima (cms Hg)				
			BASE	I H	2 H	3 h	24 H	BASE	I H	2 H	3 H	24 H	BASE	I H	2 H	3 H	24 H
I	72	M	300	+50	+20	+20	+20	74	-I0	-I8	-I0	-2	I6	-4	-I	-I	-I
2	23	F	3I0	+30	+40	+50	+30	68	+6	-8	-I0	-4	I0	+4.5	-I	-I.5	+0.5
3	25	F	270	-I0	-I0	+30		70	-I4	-I4	-22		I0	-I	-I.5	-I	
4	52	F	320	+20	0	+20		75	-I7	-I9	-I9		I5	0	-I	-I.5	-I
5	36	M	300	+I0	+20	+20		70	-6	-I4	-I4		II	+4	-0.5	+0.5	
6	26	M	280	0	+40	+20		80	-2	-8	-8		I3	+0.5	0	+0.5	
7	4I	M	250	+I0	+90	+50	+30	60	0	+2	-I2	0	I0	+3	+0.5	+I.5	
8	49	M	3I0	-I0	+30	+50		76	0	-4	-I0		I0	0	0	+2	
9	56	M	280	0	+20	0		86	-6	-6	0		I2	-I.5	-I.5	-I.5	
I0	28	F	280	0	+20	0		88	-I0	-I8	-26		I2	+0.5	+0.5	-I	
II	56	F	340	0	0	+20	+20	76	-I4	-20	-20	-6	II	-I	-2.5	-2	0
I2	I9	F	330	+30	+I0	+I0	+I0	80	-6	-I2	-20	-6	I3	-I	-2	-2.5	-I
I3	24	M	280	+20	+60	+40	0	68	-4	-2	-8	0	I3	-I	-2	-2.5	0
I4	47	F	270	+I0	+30	+30		96	-20	-32	-32		I0	+I	+0.5	-0.5	
I5	I9	F	290	+I0	+30	+I0		74	0	-I0	-8		I0.	0	-0.5	-I.5	
I6	3I	M	270	+30	+30	-I0	-30	80	-2	-6	-4	+4	II	-I	-0.5	0	-I
I7	I9	F	300	-20	-20	0		72	-6	-I2	-22		I3	+0.5	-0.5	-0.5	



GROUPE II Goitres euthyroïdiens · IO sujets

N°	AGE	SEXE	REFLEXOGRAMME (ms.)					POULS					T A Maxima (cms Hg)				
			BASE	I H	2 H	3 H	24 H	BASE	I H	2 H	3 H	24 H	BASE	I H	2 H	3 H	24 H
I8	32	M	240	-IO	+IO	+40	+20	82	-I2	-22	-I4	+4	I2	-0.5	0	-2	-I
I9	64	F	270	+50	+50	+50		90	-I8	-I6	-24		I4	-3	-I	0	
20	68	F	350	+50	+50	+I30		94	-26	-26	-32		I3.5	-3	-3.5	-3.5	
2I	60	F	330	+30	+50	+70	-IO	66	-I4	-I6	-I2	+2	I3	+0.5	+I	-I	-I
22	35	M	280	0	-20	+20		74	-I4	-22	-20		II	-I.5	-0.5	-I	
23	I9	F	280	+40	+40	+20	+20	86	-I6	-24	-20	-IO	I4	-I	-0.5	-I	0
24	42	F	330	+30	+70	+70		90	-I8	-IO	-I2		I4	-I	-I.5	-2	
25	30	F	300	+40	+20	+20	-20	70	-8	-I4	-20	-2	I2	-I	-I.5	-4	0.
26	59	F	3IO	+IO	+30	-IO		94	-28	-26	-20		I3	0	-0.5	-0.5	
27	58	F	300	-20	0	+40		67	-II	-2I	-I5	-5	II	-I	-I.5	-I.5	-0.5

GROUPE III Hyperthyroïdies : I3 sujets

28	39	F	220	0	0	0	0	88	-4	-I6	-22	0	I2.5	0	-2	-0.5	0
29	69	F	2IO	+50	+40	+30	+30	I02	-I4	-26	-26	-6	I4	0	-I	0	-0.5
30	20	F	2IO	+IO	+IO	+IO		II8	-I8	-28	-20		8.5	-0.5	0	0	
3I	25	F	200	0	0	0		II8	-I8	-20	-I4		I3	-I	-I	-I	
32	35	F	250	0	+IO	+30		I00	-22	-32	-34		I3.5	-I	-I.5	-2	
33	50	F	I90	+IO	+IO	+30	+IO	I06	-I2	-8	-24	-2	I2.5	+I	+0.5	+0.5	+2
34	60	F	290	-IO	+30	+IO		72	-I6	-I6	-I4		I4	+I	-2	-I.5	
35	3I	F	260	0	-20	+20	-20	98	-32	-34	-34	-4	II	0	-I	-I	+0.5
36	53	F	240	+20	+IO	+20	0	I04	-28	-30	-32	-I2	I6	-3	-5	-4.5	-2
37	40	F	200	0	+20	0		II2	0	-8	-I2		I2	0	+0.5	-2	
38	42	F	220	0	+20	+20	-20	98	-6	-20	-I4	-IO	I2	0	-2	-I.5	-0.5
39	65	F	230	+IO	+IO	+30	+IO	90	-I4	-I4	-20	-6	I4	-0.5	+0.5	0	+0.5
40	57	F	I90	+IO	+IO	+IO	+IO	96	-6	-IO	-I2	-IO	I5.5	-2	-I	-2	-2

TABLEAU I (suite et fin)

GROUPE IV Hypothyroïdies : 6 sujets

N°	AGE	SEXE	REFLEXOGRAMME (ms.) BASE	I H	2 H	3 H	24 H	POULS BASE	I H	2 H	3 H	24 H	T A Maxima (cms Hg) BASE	I H	2 H	3 H	24 H
4I	42	F	460	+I20	+I40	+I00	+60	84	-I6	-24	-26	-4	I4	0	+I	+I.5	-I
42	2I	M	430	+70	+50	+50	-30	70	+8	-8	-I0	+6	I0.5	-0.5	-I	0	-I
43	60	F	430	+50	+50	+90	+I0	70	-6	-I2	-I4	-6	9	-2	-2.5	-2.5	-2
44	37	M	540	+60	+I40	+I00	+20	88	-2	-II	-I4	+2	I4	+I	-0.5	-I	0
45	68	M	4I0	+I0	+30	+30	+30	58	+2	-2	-4	-I0	I0.5	-0.5	-2	-I	-2.5
46	6I	F	440	+20	+40	+40	-40	72	-8	-I6	-22	+4	I3.5	-I.5	-0.5	-0.5	-0.5

GROUPE V Divers : 8 sujets

Hyperthyroïdies guéries : 3 sujets

47	62	F	280	+20	+20	0		84	-2	-I2	-I2		I2.5	0	-I	-0.5	
48	38	F	520	+30	+40	+40		76	+I4	-6	-I0		I2	-0.5	+I	0	
49	48	F	300	+20	+60	+80		60	-I0	-II	-I3		II	-0.5	-I.5	-2	

Cancers thyroïdiens : 3 sujets

50	68	F	350	+I0	+50	+I0		I00	-24	-22	-I6		II	-I	-I	0	
5I	43	M	270	-I0	+30	+I0		95	-3	-29	-25		I2.5	+0.5	+I	0	
52	73	F	270	+I0	+I0	+I0		80	-4	-I2	-I4		I3	-I	-I	-I.5	

Exophtalmies prébasedowiennes : 2 sujets

53	45	M	290	+30	+50	+50	+I0	72	-6	-I8	-20	+4	I3	-2	-3.5	-3.5	+0.5
54	57	F	280	+40	+20	+70	0	84	-22	-22	-24	-8	I4.5	-0.5	+0.5	+I	+I

On voit que le maximum d'action du propranolol sur la durée du réflexogramme achilléen, sur la fréquence cardiaque et sur la tension artérielle maxima s'établit entre deux et trois heures après la prise d'une dose unique de 40 mg de ce produit et qu'au bout de 24 heures l'effet de cette dose est épuisé.

Le tableau II est la représentation des valeurs du réflexogramme, de la fréquence cardiaque et de la tension artérielle maxima de 24 sujets, une heure après la prise de doses cumulées de propranolol (I60 mg puis 280 mg et enfin 400 mg d'Avlocardyl*) absorbées pendant quatre jours.

On peut observer sur ce tableau que les doses cumulées d'Avlocardyl* n'augmentent pas l'effet obtenu par une dose unique de 40 mg. Mais la modification des paramètres persiste pendant toute la durée de l'expérimentation.

Le tableau III indique les variations de la moyenne des réflexogrammes achilléens, après une dose unique de 40 mg de propranolol, pour chaque groupe de sujets distribué selon leur affection thyroïdienne. Dans la deuxième colonne du tableau est indiquée la moyenne des réflexogrammes de base, dans les trois colonnes suivantes sont marquées, en valeur absolue, les variations du réflexogramme I heure, 2 heures et 3 heures après le réflexogramme de base, en millisecondes.

Les modifications sont significatives pour tous les groupes de sujets trois heures après la prise du produit.

A chaque heure de l'épreuve existe un allongement du réflexogramme nettement plus important chez les hypothyroïdiens que chez les sujets des autres groupes. Toutefois il n'y a pas de relation significative entre la valeur de base du réflexogramme et son degré d'allongement par le propranolol dans les groupes pathologiques. Par contre, nous avons pu constater que la durée du réflexogramme achilléen, pour le groupe témoin, augmente d'autant plus que la durée de base est plus courte ($r = -0.52$).

Chez les sujets porteurs d'un goitre euthyroïdien, l'absorption de propranolol entraîne un allongement du réflexe vers la limite supérieure de la valeur normale.

TABLE AU II

AVLOCARDYL Doses cumulées

G R O U P E I : Témoins 7 sujets

N°	AGE	SEXE	REFLEXOGRAMME (ms.)					POULS					T A Maxima (cms Hg)				
			BASE	40mg	I60mg	280mg	400mg	BASE	40mg	I60mg	280mg	400mg	BASE	40mg	I60mg	280mg	400mg
4	52	F	320	+20	-20	+20	+I0	75	-I7	-5	-I5	-I9	I5	0	-I	0	-0.5
5	36	M	300	+I0	+40	+40	+30	70	-6	-I0	-8	-4	II	+4	-I.5	+I	+2
8	49	M	3I0	-I0	+I0	+30	+50	77	0	0	-8	-I4	I0	0	+I	-0.5	0
9	56	M	280	0	+20	+60	+20	86	-6	-I2	-I4	-6	I2	-I.5	-2.5	-I	+2
I4	47	F	270	+I0	+30	+30	+30	96	-20	-28	-38	-30	I0	+I	+0.5	-I	+0.5
I5	I9	F	290	+I0	+I0	+30	+I0	74	0	-2	-8	-8	I0	0	-0.5	0	0
I7	I9	F	300	-20	+20	0	+20	72	-6	-I4	0	-I2	I3	+0.5	0	0	-I

G R O U P E II : Goitres euthyroïdiens (4 sujets)

20	68	F	350	+50	+50	+50	+50	94	-26	-34	-26	-30	I3.5	-3	-3.5	-I	-3.5
2I	60	F	330	+30	+20	+20	+70	66	-I4	-I2	-II	-I6	I3	+0.5	-I	-3	-I
22	35	M	280	0	0	-20	0	74	-I4	-I0	-20	-8	II	-I.5	0	-I.5	-0.5
26	59	F	3I0	+I0	+I0	0		94	-26	-34	-34		I3	0	0	-4	

G R O U P E III : Hyperthyroïdies (7 sujets)

30	20	F	2I0	+I0	+40	-I0	+I0	II8	-I8	+2	+2	0	8.5	-0.5	+0.5	+I.5	+0.5
3I	25	F	200	0	+I0	0	+I0	II8	-I8	-26	-26	-44	I3	-I	-I	+0.5	-2
33	50	F	I90	+I0	+I0	-I0	+I0	I06	-I2	-I8	-I4	-8	I2.5	+I	-0.5	-0.5	-0.5
37	40	F	200	0	0	0	0	II2	0	-I8	-I4	-I2	I2	0	-I.5	-I	-2
38	42	F	220	0	0	0	+I0	98	-6	-24	-22	-22	I2	0	-I.5	-0.5	0
39	65	F	230	+I0	+30	+I0	+30	90	-I4	-I0	-I0	-20	I4	-0.5	+0.5	-I	-I
40	57	F	I90	+I0	+I0	+I0	+I0	96	-6	-I6	-I8	-I8	I5.5	-2	-I.5	-3.5	-3

TABLEAU II (suite)

GROUPE IV : Hypothyroïdies : 2 sujets

N°	AGE	SEXE	ECG (ms.) BASE	40mg	160mg	280mg	400mg	POULS BASE	40mg	160mg	280mg	400mg	TA Maxima (cms Hg) BASE	40mg	160mg	280mg	400mg
42	21	M	630	+70	-30	+50	+50	70	+8	-2	-24	-10	10.5	-0.5	-0.5	-0.5	-1.5
44	37	M	540	+60	+20	+40	+100	68	-2	-20	-22	-18	14	+1	0	-1	-2

GROUPE V : Divers : 4 sujets

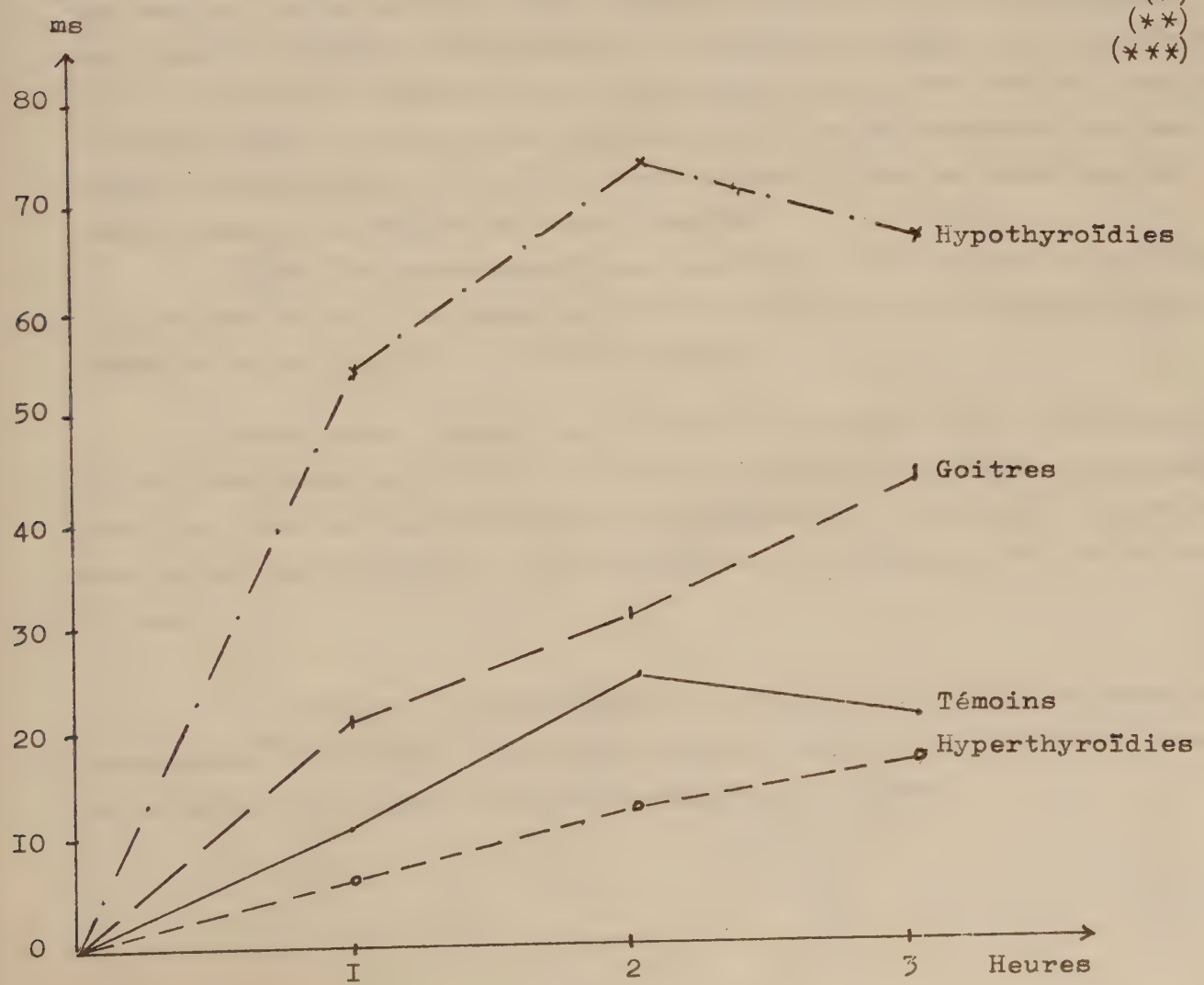
Hyperthyroïdie guérie : 1 sujet																	
47	62	F	280	+20	0	+20	0	84	-2	-4	-2	-2	12.5	0	-1	-1	-0.5
Cancers thyroïdiens : 2 sujets																	
50	68	F	350	+10	+10	+50	+10	100	-24	-32	-36	-30	11	-1	-1.5	-1	-1.5
52	73	F	270	+10	+30	+10	+30	80	-4	-16	-10	-16	13	-1	-2.5	0	-0.5
Exophtalmie prébasedowienne : 1 sujet																	
53	45	M	290	+30	+30	+30	+70	72	-6	-20	-16	-16	13	-2	-3.5	-1	+0.5

TABLEAU III

Variations du réflexogramme achilléen après absorption d'une dose unique de 40 mg de propranolol (ms)

	Nombre de sujets	BASE	I H	2 H	3 H
Témoins	I7	290	+ I0.6*	+ 24.I**	+ 2I.I***
Goitres	I0	300	+ 22.6*	+ 30.3**	+ 45.5**
Hyperthyroïdies	I3	220	+ 7.7	+ II.5*	+ I6.I***
Hypothyroïdies	6	470	+ 55*	+ 75*	+ 68.3**
Hyperthyroïdies guéries	3	300	+ 23	+ 40	+ 40
Cancers	3	297	+ 3.3	+ 30	+ I0
Exophtalmies	2	285	+ 35	+ 35	+ 60

(*) $p < 0.05$
(**) $p < 0.0I$
(***) $p < 0.00I$



En ce qui concerne les hyperthyroïdies guéries, les cancers thyroïdiens et les exophtalmies aucune variation significative n'a pu être observée.

Le tableau IV représente les variations de la moyenne des réflexogrammes une heure après l'absorption de doses cumulées de propranolol, pour chaque groupe de sujets.

On remarque que la durée du réflexogramme continue à croître au fur et à mesure de l'augmentation des doses, chez les témoins, de façon significative.

Chez les hyperthyroïdiens le phénomène est également perceptible, quoique moins significatif.

En raison du petit nombre de sujets ayant reçu des doses cumulées de propranolol, dans le cas des goitres simples et des hypothyroïdies, il n'est pas possible de conclure valablement.

Le tableau V indique les variations de la fréquence cardiaque dès la première heure après la prise du produit.

Il n'existe pas de relation significative entre la fréquence de base et celle mesurée après absorption de 40 mg de propranolol, dans les divers groupes pathologiques ; bien qu'il existe un ralentissement de la fréquence cardiaque chez tous les sujets. Par contre, nous avons constaté chez le groupe des témoins que plus la fréquence de base est rapide (supérieure à 75 pulsations/minute), plus la réduction est importante, selon une relation significative ($r = -0.57$).

Chez les hyperthyroïdies traitées, les cancers thyroïdiens et les exophtalmies il existe un ralentissement de la fréquence dont le degré de signification n'est pas établi.

Nous avons établi une relation positive entre les variations du réflexogramme achilléen et de la fréquence cardiaque, uniquement chez les témoins, après prise de propranolol ($r = 0.55$) : plus la durée du réflexogramme est allongée moins la fréquence cardiaque est modifiée.

Le tableau VI représente les variations de la moyenne des fréquences cardiaques, une heure après l'absorption de doses cumulées de propranolol, chez les divers groupes de sujets.

TABLEAU IV

Variations du réflexogramme achilléen, une heure après absorption de doses cumulées de propranolol (ms)

	Nombre de sujets	BASE	40 mg	I60 mg	280 mg	400 mg
Témoins	7	300	+ 2.8	+ I5.7	+ 30 **	+ 24.3 **
Goitres	4	320	+ 22.5	+ 20	+ I2.5	+ 40
Hyperthyroïdies	7	205	+ 5.7 *	+ I4.3 *	0	+ II.4 *
Hypothyroïdies	2	580	+ 65	+ 0.5	+ 45	+ 75

(*) $p < 0.05$
(**) $p < 0.01$
(***) $p < 0.001$

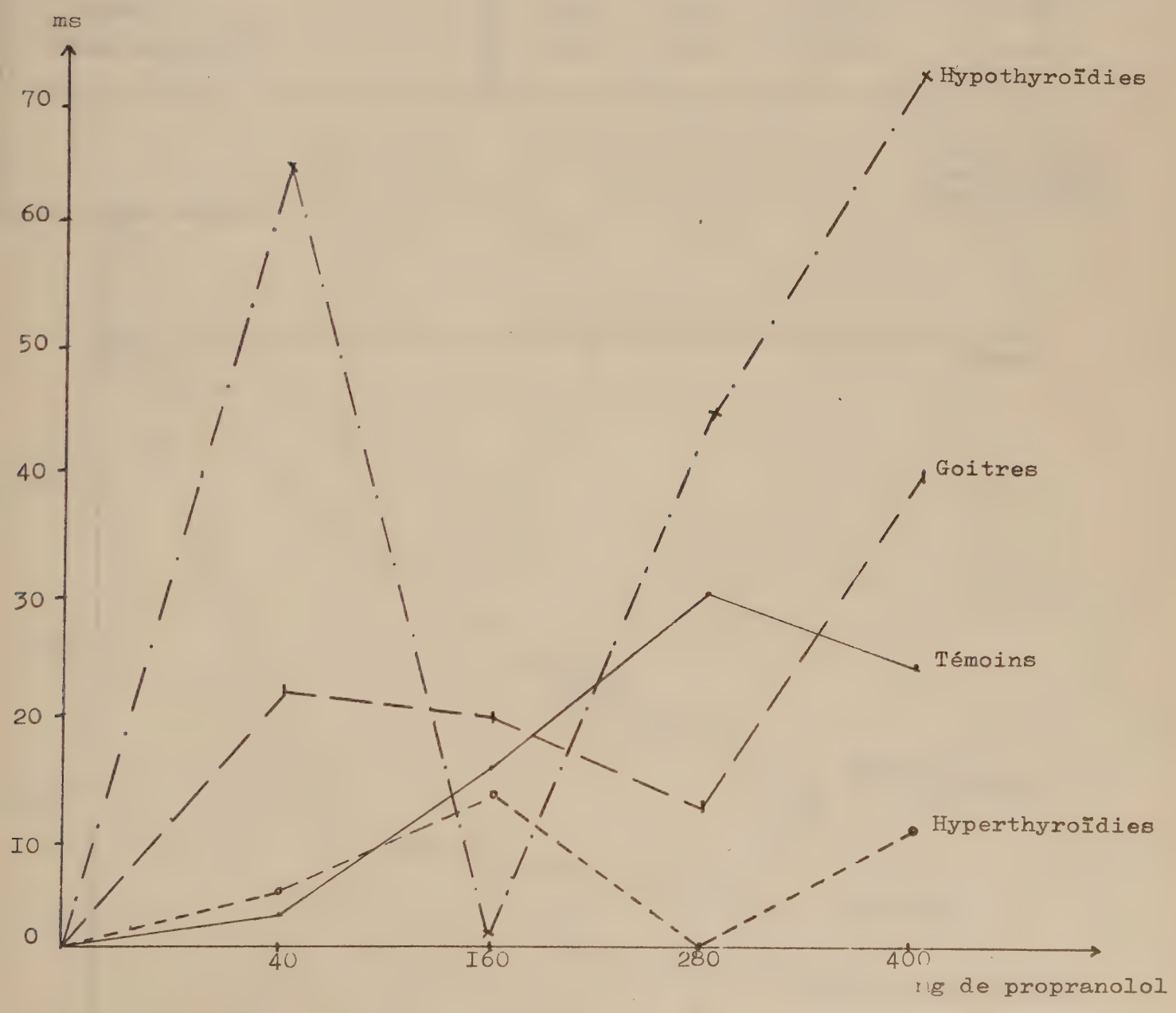


TABLEAU V

Variations de la fréquence cardiaque (pulsations/minute) après absorption d'une dose unique de 40 mg de propranolol

	Nombre de sujets	BASE	I H	2 H	3 H
Témoins	I7	75	- 6.5**	- II.8***	- I4.4***
Goitres	I0	8I	- I6.5***	- I7.7***	- I9 ***
Hyperthyroïdies	I3	I00	- I4.6***	- 20.I ***	- 2I.3***
Hypothyroïdies	6	73	- 3.6	- I2.2 **	- I5 **
Hyperthyroïdies guéries	3	73	+ 0.6	- 9.5	- I2
Cancers	3	9I	- I0	- 2I	- I8
Exophtalmies	2	78	- I4	- 20	- 22

(*) $p < 0.05$
(**) $p < 0.0I$
(***) $p < 0.00I$

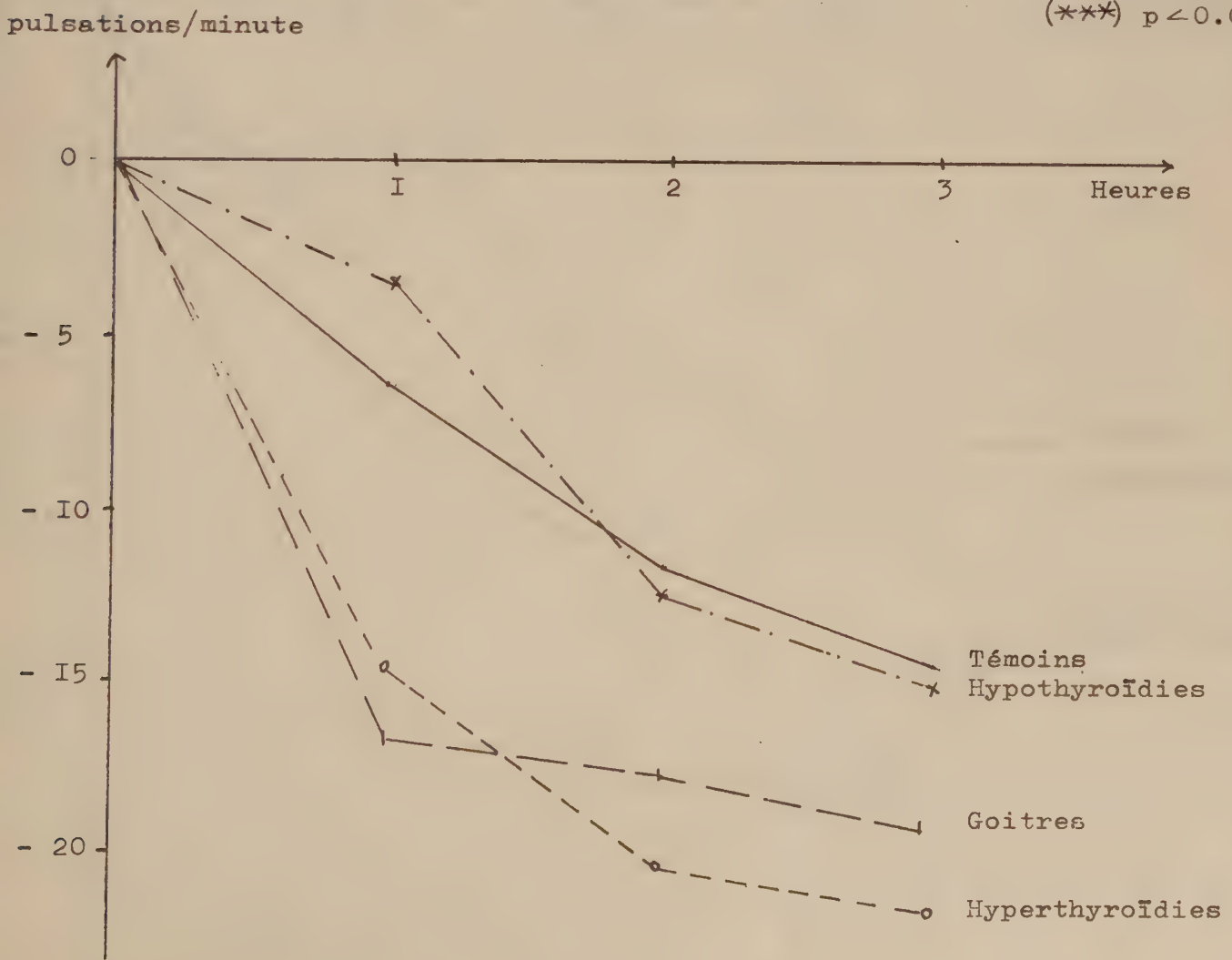
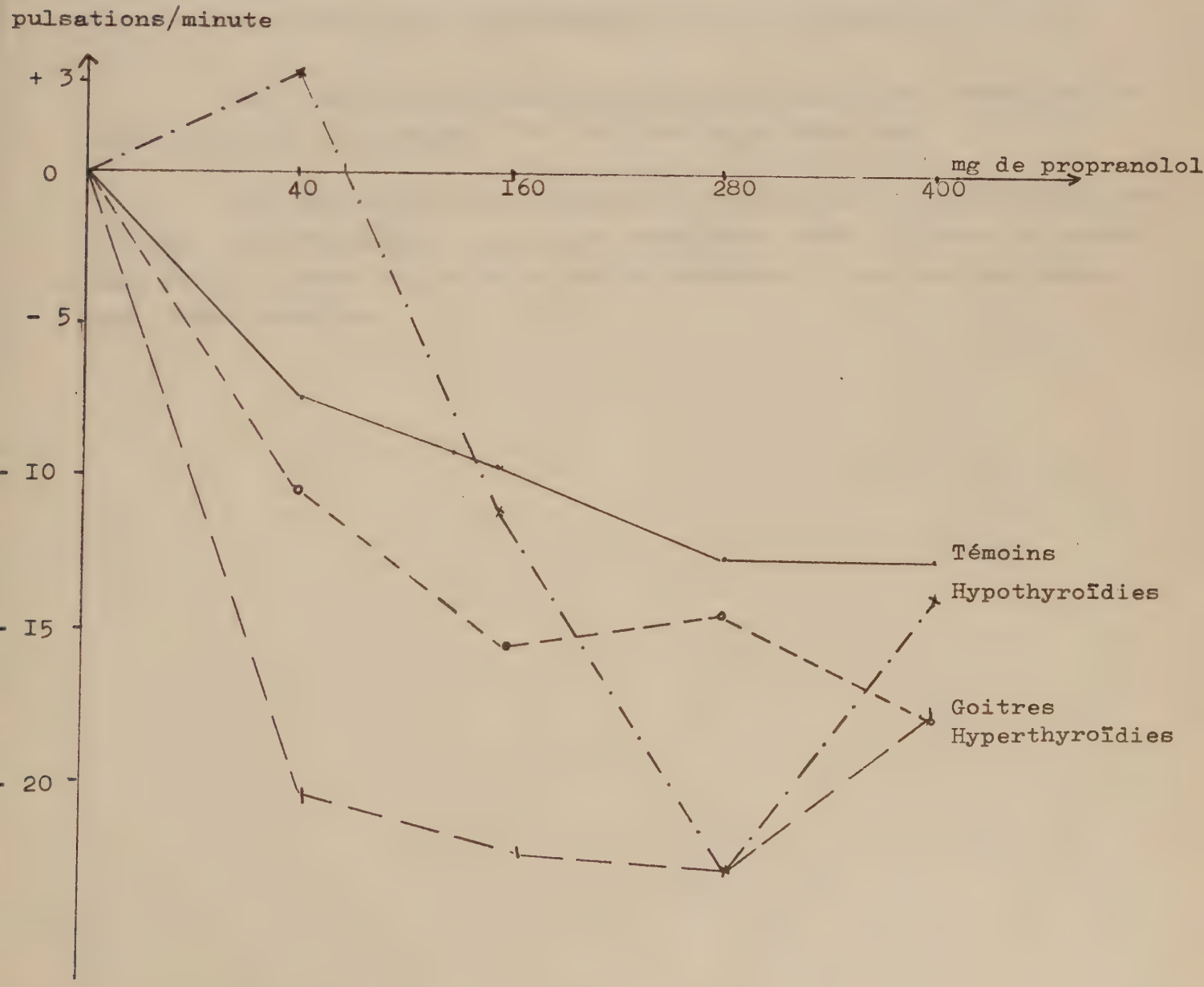


TABLEAU VI

Variations de la fréquence cardiaque, une heure après absorption de doses cumulées de propranolol (pulsations/minute)

	Nombre de sujets	BASE	40 mg	I60 mg	280 mg	400 mg
Témoins	7	78	- 7.8 *	- I0 *	- I3 *	- I3 *
Goitres	4	82	- 20.5	- 22.5	- 23	- I8
Hyperthyroïdies	7	I05	- I0.5	- I5.7	- I4.5	- I8
Hypothyroïdies	2	79	+ 3	- II	- 23	- I4

(*) $p < 0.05$
(**) $p < 0.0I$
(***) $p < 0.00I$



On remarque que la fréquence cardiaque continue à diminuer au fur et à mesure de l'augmentation des doses du produit chez les témoins et les hyperthyroïdies. Les variations observées dans le groupe témoin sont les seules significatives. Elles ne le sont pas chez les hyperthyroïdies.

Le tableau VII indique les variations de la moyenne des tensions artérielles maxima après absorption d'une dose unique de 40 mg de propranolol.

La diminution de la tension artérielle systolique après la prise du produit est significative dans tous les groupes de sujets entre deux et trois heures sauf chez les hypothyroïdiens. Toutefois chez une patiente atteinte d'hypothyroïdie et dont la tension artérielle de base était à 9 cms de Hg de maxima, l'administration de 40 mg de propranolol a été suivie d'une chute tensionnelle à 6.5 de maxima.

Les variations de la pression systolique après absorption de doses cumulées d'Avlocardyl* ne sont pas significatives.

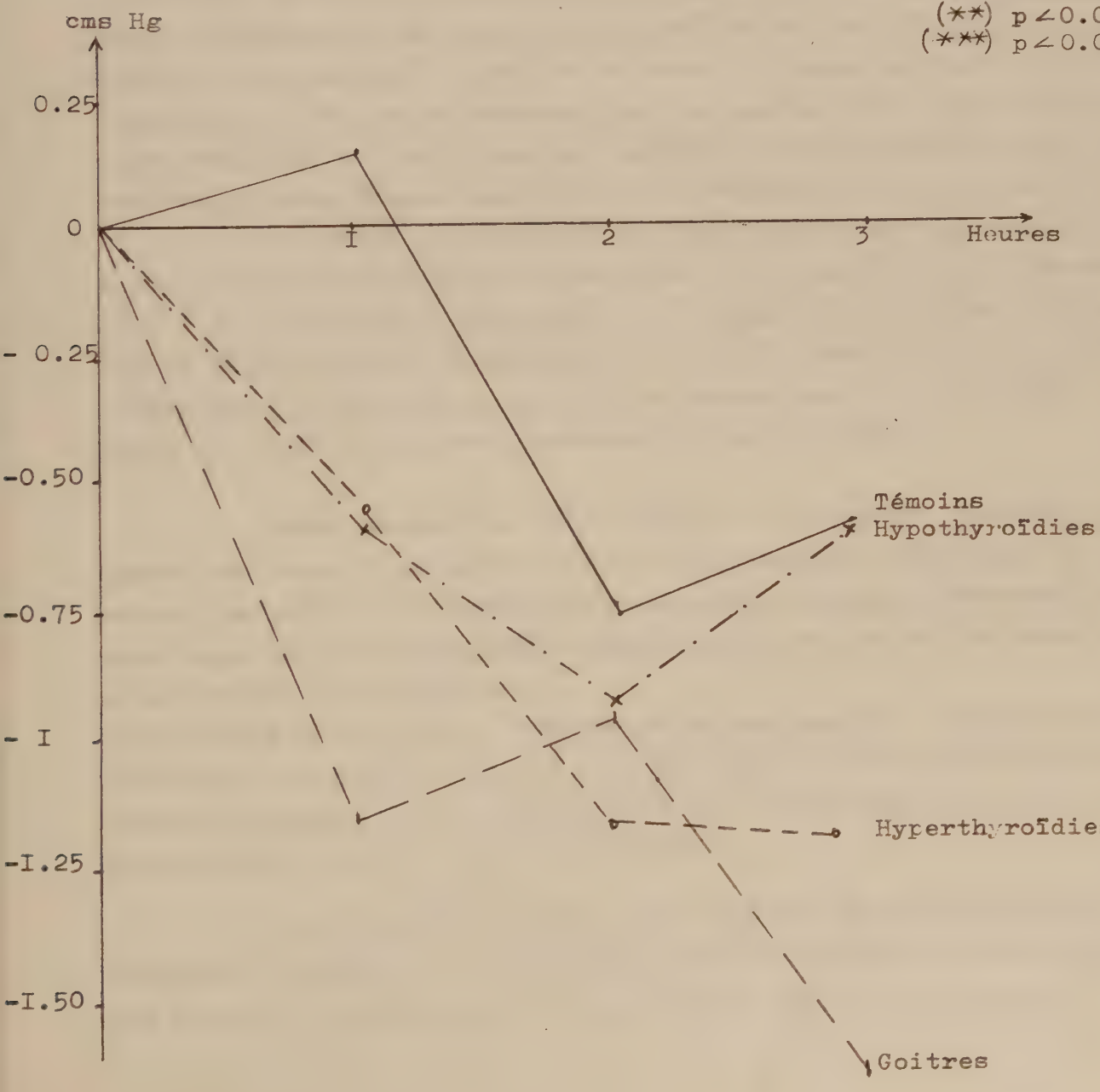
De même toutes les mesures de pression artérielle diastolique, qui ont été effectuées, ne sont pas modifiées après la prise du produit tant pour une dose unique de 40 mg de propranolol que pour des doses additives de 400 mg.

TABLEAU VII

Variations de la tension artérielle systolique (cms Hg)
après absorption d'une dose unique de 40 mg de propranolol

	Nombre de sujets	BASE	I H	2 H	3 H
Témoins	I7	II.8	+ 0.I4	- 0.76 **	- 0.59
Goitres	I0	I2.7	- I.I5 *	- 0.95	- I.65 **
Hyperthyroïdies	I3	I3	- 0.54	- I.I7 *	- I.I9 **
Hypothyroïdies	6	I0.3	- 0.58	- 0.92	- 0.58

(*) $p < 0.05$
(**) $p < 0.0I$
(***) $p < 0.00I$



D I S C U S S I O N

Les variations du réflexogramme achilléen, de la fréquence cardiaque et de la tension artérielle, sous l'effet du propranolol, observées dans cette étude, sont en accord avec les résultats indiqués par les autres travaux. Toutefois la méthodologie utilisée par les divers auteurs n'est pas rigoureusement identique.

WAAL-MANNING administre, par voie orale, des doses de propranolol comprises entre IO et I60 mg à 20 sujets hypertendus ou en arythmie et trouve un allongement de la durée du réflexogramme significatif chez I6 sujets. Mais le paramètre mesuré est le temps compris entre le sommet de la courbe et son point le plus déclive. Cet auteur trouve un allongement moyen de la durée de décontraction de 46 $\pm$ I7 millisecondes. L'étude ne comporte pas de confrontation avec des sujets dysthyroïdiens et les délais de mesure du réflexogramme ne sont pas identiques pour chaque sujet car ils s'échelonnent entre I et 5 heures.

Le travail de MARSDEN est une comparaison chez deux groupes de sujets hyperthyroïdiens et anxieux, de trois drogues différentes qui sont : du propranolol racémique, du propranolol dextrogyre et une solution saline. Le réflexogramme est allongé pour tous les groupes de sujets mais le phénomène est plus accentué pour le propranolol racémique et chez les anxieux indemnes d'hyperthyroïdie.

Aucun travail ne semble avoir été effectué chez des sujets hypothyroïdiens ; en outre il n'est fait mention nulle part de comparaison des effets de propranolol entre des groupes présentant les divers aspects de la pathologie thyroïdienne et des sujets témoins sans hypertension ni neurotonie.
L'existence d'une action spécifique du propranolol, appuyée par l'utilisation d'un placebo dans un groupe témoin, a été établie sur la fréquence cardiaque et la tension artérielle mais non sur le réflexogramme achilléen par les travaux de SHANKS.

Le mécanisme d'action des drogues bêta-bloquantes sur la fréquence cardiaque et la tension artérielle a fait l'objet de nombreuses études ; ce n'est pas le cas pour le réflexe achilléen.

Plusieurs théories sont en présence : tantôt est invoqué une action anti-catécholamines indépendante de l'hormone thyroïdienne, car les relations entre l'hormone thyroïdienne et les catécholamines sont fortement contreversées (BRICAIRE et JOLY) ; tantôt est avancé l'effet quinidine-like (WAAL-MANNING) : les bêta-bloquants, comme la quinidine, auraient un effet anesthésique local mis en évidence par une diminution de l'excitabilité, une modification de la dépolarisation au niveau du potentiel d'action avec une augmentation de la période réfractaire (LEVY et RICHARDS). Cette théorie fait intervenir des modifications électrolytiques et métaboliques. L'influence des variations humorales, telle que la glycémie, semble résulter des travaux de ZACHMANN : alors que l'injection de glucose allonge la durée de l'achillogramme, l'administration d'insuline raccourcit la durée du réflexogramme par rapport aux valeurs de base. La prise consécutive de propranolol aboutit à un phénomène de sommation puisque le réflexogramme achilléen s'allonge encore de près de 40%.

D'après les résultats obtenus dans cette étude, l'activité du propranolol semble directement liée au taux d'hormones thyroïdiennes circulantes. En effet le produit entraîne des variations du réflexogramme plus importantes chez les sujets hypothyroïdiens que chez les hyperthyroïdiens. Chez le groupe témoin les modifications du réflexogramme sont intermédiaires à celles observées dans les deux groupes de dysthyroïdies.

C O N C L U S I O N S

L'étude des effets d'une dose unique puis de doses cumulées de propranolol sur le réflexogramme achilléen de sujets euthyroïdiens et dysthyroïdiens, ne recevant aucune autre thérapeutique, montre que ce produit posséde une action propre.

Le réflexogramme d'un groupe de sujets indemnes de toute affection thyroïdienne est allongé de façon significative et il existe un effet cumulatif du produit. Le réflexogramme achilléen s'allonge d'autant plus qu'il est plus court avant l'administration du produit. La fréquence cardiaque est d'autant plus réduite qu'elle est plus élevée avant l'administration de l'Avlocardyl*.
La tension artérielle maxima s'abaisse également de façon significative.

Les paramètres étudiés chez les porteurs d'un goitre euthyroïdien se comportent comme dans le groupe témoin. Toutefois il n'existe de relation ni entre la durée du réflexogramme initiale et son degré d'allongement ni entre la fréquence cardiaque de base et l'importance de sa réduction après la prise du produit.

Chez les hyperthyroïdiens le propranolol entraîne également un allongement significatif de l'achillogramme pour une dose unique et il existe un effet cumulatif du produit. Mais l'allongement du réflexe n'est pas, comme chez les témoins, d'autant plus important que la durée du réflexe de base est plus courte.
On doit noter, en outre, que le propranolol allonge significativement moins le réflexogramme achilléen des sujets hyperthyroïdiens que celui des sujets euthyroïdiens dont le réflexogramme est proche des limites inférieures de la normale.
La fréquence cardiaque est significativement réduite par l'absorption

d'Avlocardyl* sans que le produit ait d'effet cumulatif.
La tension artérielle systolique s'abaisse également de façon significative.

Le réflexogramme achilléen des sujets hypothyroïdiens, déjà fortement allongé au départ par rapport aux sujets témoins, s'allonge encore significativement sous propranolol.
La fréquence cardiaque diminue ; la tension artérielle maxima est peu modifiée, cependant des doses cumulées ont entraîné une forte hypotension chez une patiente dont la tension artérielle était initialement basse.

Le propranolol a donc une action nette sur le réflexogramme achilléen. La mesure de celui-ci ne peut donc, à lui seul, être un élément valable de surveillance des dysthyroïdies sous traitement spécifique lorsqu'un produit bêta-bloquant y est associé.

UNIVERSITE DE PARIS V RENE DESCARTES

FACULTE de MEDECINE COCHIN PORT-ROYAL

ANNEE 1973 N°

T H E S E

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

VU

et PERMIS D'IMPRIMER

LE RECTEUR

DE L'ACADEMIE DE PARIS

PAR

MONIQUE KAHN née LEVY-KLOTZ

née le 25 Juillet 1941 à 92-Boulogne

Présentée et soutenue publiquement le 1973

ACTION DU PROPRANOLOL SUR LE REFLEXOGRAMME ACHILLEEN DANS LES DYSTHYROIDIES ETUDE STATISTIQUE DES RESULTATS

Président : Monsieur H. BRICAIRE, Professeur

BIBLIOGRAPHIE

- AHLQUIST R.P.

A study of the adrenotropic receptors.
Amer. J. Physiol., I948, I53, 586-600

- AHLQUIST R.P.

Beta receptor adrenergic blockade by naphthylisoproterenol.
Fed. Proc., I963, 22, 449

- ALEXANDRE J.M.

Apports en thérapeutique du blocage et de la stimulation des récepteurs adrénergiques alpha et bêta.
Journées méd. de Broussais-La Charité I972

- BEARWOOD D.M. and SCHUMAKER L.R.

Delay of the Achilles reflex in diabetes mellitus.
Amer. J. Med. Sci., I964, 247, 324-327

- BLACK J.W. and STEPHENSON J.S.

Pharmacology of a new adrenergic beta-receptor-blocking compound (nethalide).
Lancet, I962, 3II-3I4

- BREWSTER W.R., ISAACS J.P., OSGOOD P.F. and KING T.L.

The hemodynamic and metabolic interrelationships in the activity of epinephrine, norepinephrine and thyroid hormones.
Circulation, I956, I3, I

- BRICAIRE H., JOLY J.

La guanéthidine en pathologie thyroïdienne.
Ann. Endocrinol., I965, 26, 4, 43I

- BRICAIRE H., JOLY J.

La place des nouveaux sympatholytiques dans le traitement des hyperthyroïdies et des hypothyroïdies.
Sem. des Hôp., I969, I, 6I-62

- BRICAIRE H., JOLY J.

Utilisation des bêta-bloquants en pathologie thyroïdienne.
Ann. Méd. interne, I97I, I22, 249-253

- CANARY J.J., SCHAAF M., DUFFY B.J., KYLEL H.

Effects of oral and intramuscular administration of Reserpine in thyrotoxicosis.
New Engl. J. Med., I957, 257, 435-442

- CANLORBE P., CHEFNEUX A.

L'intérêt pratique du réflexogramme achilléen pour le diagnostic et l'équilibration thérapeutique de l'hypothyroïdie.
Cahiers du Collège de Med. des Hôp. de Paris, I964, 5, 723-727

- CHANEY W.C.

Tendon reflexes in myxedema : a valuable aid in diagnosis.
J. Amer. Med. Ass., I924, 82, 20I3-20I6

- ERB W.

Ueber Myxoedema.
Berl. Klin. Wschr., I887, 24, 33-34

- DE GENNES L., BRICAIRE H., BAILLET J., DESCHAMPS H.

Etude du réflexe achilléen, enregistrement kinésimètrique, sa valeur dans l'étude de la fonction thyroïdienne.
Ann. Endocrinol., I960, 2I, 683

- DUC M., DUC M.L.

Le réflexogramme achilléen.
Doin ed. Paris, I965

- FEJER A.G.

Adrenergic receptors.
Lancet, I966, 2, 7466, 750

- GILBERT-DREYFUS, DELZANT G., SEBAOUN J., SCHAISON G. et BENVENISTE J.

Utilisation des bêta-bloquants dans les thyrotoxicoses et au cours du traitement des insuffisances thyroïdiennes.
Ann. Endocrinol., I967, 28, 5, 686-692

- GILSON W.E.

Achilles reflex recording with a simple photomograph.
New Engl. J. Med., I959, 260, I027-I028

- GAFFNEY T.E., BRAUNWALD E. and KAHLER R.L.

Effects of guanethidine on triiodothyronine irduced hyperthyroidism in man.
New Engl. J. Med., I96I, 265, I6-20

- GOLDSTEIN S., KILLIP T.

Effect og guanethidine on the cardiovascular and metabolic manifestations of thyrotoxicosis.
Circulation, I965, 3I, 2I9

- DE GROOT W.J. and LEONARD J.J.

Hyperthyroidism as a high cardiac output state.
Amer. Heart J., I970, 79, 2, 265-275

- HOWITT G. and ROWLANDS D.J.

Beta-sympathetic blockade in hyperthyroidism.
Lancet, I966, I, 7438, 628-63I

- JOLY J

Traitement des cardiothyréoses.
Coeur et Méd. interne, I963, II, 325

- LAMBERT E.H., UNDERDAHL L.O., BECKETT S. and MEDEROS L.O.

A study of the ankle jerk in myxedema.
J. Clin. Endocr., I95I, II, II86-I205

- LAWSON J.D.

The free Achilles reflex in hypothyroidism and hyperthyroidism.
New Engl. J. Med., I958, 259, 76I-764

- LEAK D.

Adrenergic blockade and thyrotoxicosis.
Acta Endocr., I963, 43, I, I3I

- LEE W.Y., BRONSKY D., WALDTEIN S.S.

Studies of thyroid and sympathetic nervous system interrelationships. - II Effects of guanethidine on manifestations of hyperthyroidism.
J. Clin. Endocr., I962, 22, 9, 879

- LEVY J.V. and RICHARDS V.

Inotropic and metabolic effects of three beta adrenergic receptor blocking drugs on isolated rabbit left atria.
J. Pharmacol., I965, I50, 36I-369

- LINQUETTE, MAY, FOSSATI, RACADOT

Catécholamines et thyréotoxicose. Intérêt de la guanéthidine dans le traitement des hyperthyroïdies.
Rev. Franç. Endocr. Clin., I965, 6 , I, 3I

- LINQUETTE M., MAY J.P., MESMACQUE, BELBENOIT E. et LUEZ G.

Activité d'un inhibiteur des bêta-récepteurs adrénergiques sur les tachycardies des hyperthyroïdies et sur les tachycardies idiopathiques.
Rev. Endocr. Clin., I968, 9, 3I

- LUTON J.P., BRIEU A. et JOLY J.

Intérêts des agents bêta-bloquants dans le traitement des hyperthyroïdies.
Rev. Med., I972, 36, 2377-238I

- MANN A.S.

The value of kinemography in the diagnosis of thyroid dysfunction
Amer. J. Med. Sci., I963, 245, 3I7-320

- MARSDEN C.D., GIMLETTE T.M.D., McALLISTER R.G., OWEN D.A.L. and MILLER T.N

Effect of beta-adrenergic blockade on finger tremor and Achilles reflex time in anxious and thyrotoxic patients.
Acta Endocr., I968, 57, 353-362

- MUSSIO-FOURNIER J.C.

Les troubles du système nerveux dans le myxoedème.
Encéphale, I933, 28, 45-62

- ORD W.M.

On some discorders of nutrition related with affections of the nervous system.
Brit. Med. J., I884, 2, 205-2II

- POWELL C.E. and SLATER I.H.

Blocking of inhibitory adrenergic receptors by dichloro analog of isoproterenol.
J. Pharmacol. Exper. Therap., I958, I22, 480-488

- PRICHARD B.N.C., SHINEBOURNE E., FLEMING J., HAMER J.

Haemodynamic studies in hypertensive patients treated by oral propranolol.
Brit.Heart J., I970, 32, 2, 236-240

- ROBILLARD M., KLOTZ B., PERRAULT M.

L'inhibition des récepteurs bêta-adrénergiques dans le traitement de la maladie de Basedow.
Presse med., I967, 75, I8, I536-I538

- SHANKS R.G., HADDEN D.R., LOWE D.C., McDEVITT D.G., MONTGOMERY D.A.D.

Controlled trial of propranolol in thyrotoxicosis.
Lancet, I969, I, 7603, 993-994

- SHERMAN L., GOLDBERG M., LARSON F.C.

The Achilles reflex a diagnostic test of thyroid dysfunction.
Lancet, I963, I, 243-247

- SIMPSON G.M., BLAIR J.H., WARTOWTZ G.R.

Prolonged Achilles reflex in neurosyplhilis simulating the "myxedema reflex".
New Engl. J. Med., I963, 268, 89-9I

- TURNER P., GRANVILLE-GROSSMAN K.L. and SMART J.V.

Effect of adrenergic receptor blockade on the tachycardia of thyrotoxicosis and anxiety state.
Lancet, I965, 2, 7426, I3I6-I3I8

- WAAL-MANNING H.

Effect of propranolol on the duration of the Achilles tendon reflex.
Clin. Pharmacol. Therap., I968, I0, 2 , I99-206

- WALDSTEIN S.S., WEST G.H., LEE W.Y., BRONSKY D.

Guanethidine in hyperthyroidism.
J.A.M.A., I964, I89, 8 , 609

- WILLIAMS E.S.

Effect of propranolol on serum thyroxine.
Lancet, I970, 2 , 7677, 829-830

- ZACHARIAS F.J. and COWEN K.J.

Controlled trial of propranolol in hypertension.
Brit. Med. J., I970, 2 , 47I

- ZACHMANN M.

Influence of glucose and insulin administration on Achilles tendon reflex time.
Brit. M. J., I967, 2 , 528-529

TABLE DES MATIERES

	Pages
- INTRODUCTION	I
- HISTORIQUE	2
- METHODES D' ETUDE :	4
- Choix des sujets	5
- Paramètres étudiés	7
- Absorption du propranolol	9
- RESULTATS	II
- DISCUSSION	25
- CONCLUSIONS	27
- BIBLIOGRAPHIE	29

TABLE DES MATIERES

	Pages
- INTRODUCTION	I
- HISTORIQUE	2
- METHODES D' ETUDE :	4
- Choix des sujets	5
- Parametres étudiés	7
- Absorption du propranolol	9
- RESULTATS	II
- DISCUSSION	25
- CONCLUSIONS	27
- BIBLIOGRAPHIE	29